

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 656

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Joseph-Simon OHAYON

Né le 11 Octobre 1913, à MOGADOR (Maroc)

ÉTAT ACTUEL DE LA PRÉVENTION

DE LA

TOXI INFECTION DIPHTÉRIQUE

PAR L'ANATOXINE DE G. RAMON

Président : M. TANON, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1939

050

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Joseph-Simon OHAYON

Né le 11 Octobre 1913, à MOGADOR (Maroc)

ÉTAT ACTUEL DE LA PRÉVENTION

DE LA

TOXI INFECTION DIPHTÉRIQUE

PAR L'ANATOXINE DE G. RAMON

Président : M. TANON, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1939

A MA MERE

A MON PERE

A qui je dois tout.

A MA GRAND'MERE

A MES FRERES ET SŒURS

A MADAME ET MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ TREVES

En signe d'affectueuse reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène et de Médecine préventive
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES BOUVERET

Médecin-Chef de l'Hôpital Civil de Mogador

*A qui je dois mon orientation médicale ;
son amitié m'a partout suivi et protégé ;
sa magnifique carrière me sera un admirable exemple.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAMBESSEDES
Chargé de Cours à la Faculté de Médecine de Paris

Avec mes remerciements pour les directives qu'il a bien voulu me donner.

A MONSIEUR ARNETTE ET MONSIEUR SONNEVILLE

Dont l'amitié m'est si précieuse.

INTRODUCTION

Il est fréquent aujourd'hui d'entendre discuter la vaccination par l'anatoxine de Ramond.

Les uns ne voient là que l'occasion de renouveler les attaques qu'ils ont coutume de lancer périodiquement contre les méthodes pastoriennes et l'Institut dont c'est la gloire de les perpétuer en les perfectionnant. D'autres, de bonne foi, prêtent l'oreille à de prétendus accidents provoqués par la vaccination et considèrent comme un devoir de s'opposer à l'expansion d'une méthode qu'ils jugent dangereuse. D'autres, enfin, dans des buts de publicité politique, se jettent dans un débat où ils avouent leur incompetence au moment même où leur rhétorique s'acharne à troubler l'esprit public.

Il nous a semblé utile d'apporter ici quelques notions claires sur cette méthode que d'aucuns s'essayaient vainement à dénigrer.

Notre travail est bref. Il vise à préciser les origines d'une méthode qui est le type d'une application rationnelle à l'homme de recherches menées avec une objectivité qui fait honneur à la Science française.

Application fructueuse, comme nous le montrerons, et dont les services universels ont ajouté un titre

énergiquement conduites, et cela malgré la précocité de leur application.

La lutte contre la morbidité avait fondé quelque espoir sur la valeur préventive de ce même sérum. Son action, réelle mais de courte durée, est restée sans influence sur l'allure générale des épidémies. On devait donc songer à une immunisation active, seule capable d'enrayer l'allure épidémique de la maladie, car le dépistage et la stérilisation des porteurs de germes se heurtent à des difficultés pratiques insurmontables.

LA VACCINATION AVANT L'ANATOXINE

La vaccination de l'animal existait depuis déjà longtemps. Elle permettait la récolte du sérum. On n'avait cependant pas tenté de l'appliquer à l'homme.

Les premiers essais valables de vaccination antidiphtériques de l'homme remontent à 1913; ils sont dus à BEHRING.

Il utilisait un mélange de toxine et d'antitoxine, dont il gardait jalousement le secret; sa technique était délicate, nécessitait une éducation spéciale, et son application n'était permise qu'aux spécialistes formés par BEHRING, qui leur délivrait un diplôme spécial. La guerre vint interrompre ces essais.

A la même époque, WILLIAM PARK, en Amérique, utilisait un mélange toxine-antitoxine sous-neutralisé, possédant encore « une pointe de toxine ».

LA RÉACTION DE SCHICK

Ces recherches furent favorisées par la découverte par Bela SCHICK d'une diphtérino-réaction, permettant de distinguer les sujets immuns des sujets réceptifs.

Il a montré que l'introduction intradermique de $1/50$ de la dose minima mortelle de toxine détermine, chez le sujet réceptif, une réaction cutanée durable, visible pendant une semaine.

Le sujet immun ne réagit pas.

Il existe de fausses réactions plus précoces et disparaissant plus rapidement, dues à la sensibilité spéciale du sujet, aux protéines du bouillon. On les distingue en faisant simultanément aux avant-bras deux injections :

l'une avec de la toxine non chauffée,

l'autre avec de la toxine chauffée,

aux mêmes doses de $1/50$ de la D.M.M.

On compare les deux réactions et l'on ne compte pour positive qu'une réaction franche et qui persiste pendant une semaine avec la toxine non chauffée.

Cette cuti-réaction, si elle est négative, indique que le sujet possède au moins $1/30$ d'unité antitoxique dans son sérum.

On voit son importance; elle permettra :

avant la vaccination : de séparer les sujets immuns naturellement de ceux réceptifs;

après la vaccination : elle montrera le nombre de sujets chez lesquels elle aura porté ses fruits.

La réaction de Schick donc indique et contrôle la vaccination.

En dehors des recherches de BEHRING et PARK, d'autres essais eurent lieu, utilisant des mélanges toxine-antitoxine neutralisés ou surneutralisés (avec « une pointe d'antitoxine » cette fois).

C'est que nul ne savait le mode d'action de ces mélanges. Si, pour les uns, la « pointe de toxine » était le principal moteur de l'immunité, pour les autres elle ne jouait aucun rôle.

Ces divers vaccins étaient donc obtenus suivant des techniques empiriques; leur innocuité était relative; leur stabilité douteuse. En un mot, la méthode était dangereuse. Elle ne put se répandre.

Mais leur efficacité est certaine et n'a jamais été mise en doute. On négativait avec ces méthodes la réaction de Schick dans 60 ou 70 % des cas. Et PARK put ainsi faire diminuer les épidémies aux Etats-Unis, puis au Canada.

DECOUVERTE DE L'ANATOXINE

Tel était l'état de la vaccination antidiphtérique lorsque G. Ramon découvrit l'anatoxine, puis la proposa pour la vaccination de l'homme.

Etudiant en 1922 des mélanges de bouillon filtré et de sérum antidiphtérique, il constata la production d'un flocculat dans les tubes, après un certain temps de repos. Il devait montrer que ce flocculat résultait de la neutralisation exacte de la toxine par l'antitoxine du sérum. Cette « réaction de flocculation » devint le point de départ d'une méthode de mesure « in vitro » de l'antitoxine d'un sérum et, inversement, étant donné un sérum étalon, de la valeur antigène intrinsèque d'une toxine quelconque en dehors de tout essai biologique.

Pour éviter la contamination des flacons de toxine servant à ses expériences, il additionna ses bouillons de formol (1 cc. pour un litre de toxine), déjà utilisé pour la préservation de produits biologiques (sérum), qu'il n'altère pas.

La réaction de flocculation ne fut pas troublée par cette addition. Par contre, la toxicité se trouva atténuée, comme il arrive avec d'autres agents chimiques.

« La toxine ainsi additionnée de formol conserve intégralement son pouvoir flocculant et, pourtant, elle est atteinte dans sa propriété, qui jusqu'ici pouvait passer pour essentielle : la nocivité ; la toxine est beaucoup moins offensante pour le cobaye sous l'influence de la minime dose de formol qui lui a été ajoutée. »

En accroissant la dose de formol par litre de toxine, en laissant le mélange un mois à l'étuve à 37-38°, on constate que la toxine ainsi traitée a perdu toute nocivité pour le cobaye.

« Mais il y a plus ; conservons ces cobayes qui ont si bien supporté l'injection que nous avons faite à chacun d'eux, et, au bout de trois ou quatre semaines, éprouvons-les avec des doses plusieurs fois *mortelle* de toxine diphtérique active ; ils demeurent parfaitement sains. Le produit de transformation de la toxine que nous leur avons injecté, les a immunisés vis-à-vis de l'intoxication diphtérique.

« Il y a plus encore : injectons ce dérivé de la toxine qui se montre capable d'immuniser des cobayes, à des chevaux neufs destinés à la production de sérum antidiphtérique ; quelques jours après cette injection qui se révèle inoffensive, nous constatons dans le sérum des chevaux, la présence d'antitoxine diphtérique, parfois en quantité considérable.

« C'est à ce dérivé de la toxine, qui possède la valeur flocculante de la toxine d'où il est issu, qui se montre d'une parfaite innocuité vis-à-vis de l'animal d'expérience, et qui, enfin, est capable d'engendrer et

l'immunité et la production d'antitoxine spécifique, qu'a été donné le nom d'anatoxine.

« Tout dérivé de la toxine, répondant à cette définition, devra être considéré comme une anatoxine, et cela, quel que soit le moyen physique ou chimique mis en œuvre pour l'obtenir. » (Ramon.)

C'est cette anatoxine qui en 1923 fut proposé par G. Ramon pour la prévention de la toxi-infection diphtérique.

INNOCUITE DE L'ANATOXINE

Telles sont les conditions de l'apparition de l'anatoxine dans la prévention de la diphtérie.

Parlant des manifestations tardives des intoxications diphtériques expérimentales, MM. Roux et Yersin, écrivaient en 1888 :

« Ces manifestations tardives sont intéressantes et si, quelque jour, on est conduit à l'emploi des matières solubles élaborées par les microbes, dans un but prophylactique, il ne faudrait pas perdre de vue cette possibilité d'une action dont les effets ne se verront que plus tard.

« Pour l'emploi de ces substances, il ne sera pas suffisant d'établir quelle est la tolérance immédiate du sujet auquel on les administre, mais il faudra songer aussi aux effets à longue échéance. L'innocuité de la vaccination chimique devra être prouvée dans chaque cas. »

Quinze années d'application de la méthode de vaccination par l'anatoxine, plusieurs dizaines de millions de sujets ayant supporté cette vaccination, suffisent à démontrer l'innocuité du procédé et l'efficacité des méthodes de contrôle de cette innocuité.

LE CONTRÔLE

Comment contrôle-t-on une anatoxine avant sa livraison ?

10 cc. sont prélevés dans chaque flacon de préparation. On expérimente sur deux cobayes (animaux de choix pour leur sensibilité à l'anatoxine diphtérique) chacun d'eux reçoit sous la peau 5 cc. du prélèvement. On recherche :

— Une réaction locale au bout de 48 heures.

— Une réaction générale pendant une période d'observation d'une durée de un mois.

« Si pendant ce laps de temps ils ne montrent aucun signe local ou général d'intoxication diphtérique, s'ils continuent à augmenter régulièrement de poids, ce dont on se rend compte en les pesant tous les deux ou trois jours, si, en un mot, ils se comportent comme des cobayes neufs et bien portants, c'est que le dérivé qu'on leur a injecté est bien doué de l'innocuité recherchée.

« Au contraire, les cobayes deviennent-ils porteurs au point d'injection d'œdème d'abord, d'une eschare ensuite, maigrissent-ils progressivement pour mourir au bout d'un temps variable, plus ou moins émaciés, paralysés ; présentent-ils en somme des signes d'intoxication diphtérique manifeste, le produit injecté n'a pas droit au nom d'anatoxine. Il ne peut en aucun cas être utilisé pour l'immunisation active de l'homme.

« Immédiatement avant et après la répartition de l'anatoxine en ampoules, un second et un troisième contrôle d'une durée moins longue, sont pratiquées, ceci afin de s'assurer qu'une erreur de récipient n'a pas été commise. »

Cette innocuité de l'anatoxine a été corroborée par des erreurs qui ont entraîné l'injection de doses massives d'anatoxine en lieu et place de sérum antidiphtérique. 10, 20, voire 150 cc. d'anatoxine, ont été injectés à des sujets qui n'ont par la suite présenté aucun accident, même minime.

INNOCUITÉ MAIS RÉACTIONS LÉGÈRES

Est-ce à dire qu'un sujet qui reçoit de l'anatoxine est à l'abri de toute réaction ?

Si chez la plupart des individus, l'injection d'anatoxine n'est suivie d'aucune réaction apparente, il se produit chez un certain nombre des réactions locales ou générales de degré variable; chez ces sujets semble exister une sensibilité spéciale aux protéines du bouillon, qui sert à la préparation de la toxine initiale, mais sans rapport avec l'antigène diphtérique lui-même.

Les essais sur une petite échelle avaient fait croire à la fréquence des réactions violentes. Le temps a ramené plus de modération dans l'appréciation hâtive de ces réactions. Leur nombre est faible. Les cas fâcheux sont exceptionnels. C'est à peine si en quinze

ans de pratique, sur plusieurs millions de vaccinés dans tous les pays du monde, on rapporte quelques cas d'hématurie, de purpura, de paralysie transitoire. En outre, la pratique de cette vaccination chez les tuberculeux, n'a donné lieu à aucun accident.

On peut donc conclure, comme lors de la conférence tenue à Londres en 1931, sous les auspices du comité d'hygiène de la S. D. N. :

« Les réactions observées parfois après l'injection du vaccin antidiphtérique ne sont pas redoutables et ne doivent pas entraver la propagande en faveur de la vaccination des enfants y compris les tuberculeux. »

AUTRES CARACTERISTIQUES DE L'ANATOXINE

VALEUR ANTIGÈNE INTRINSÈQUE

Il était important de montrer tout d'abord l'innocuité du produit. Mais l'anatoxine possède une individualité marquée, qui la distingue de la toxine initiale, et de tout autre dérivé de cette toxine. Une autre notion vient s'ajouter à celle de l'innocuité, celle de la valeur antigène intrinsèque.

Elle découle de la réaction de flocculation, qui, nous l'avons dit, n'est pas altérée par les processus physico-chimiques qui sont à l'origine de la transformation de la toxine en anatoxine inoffensive.

Une anatoxine titre le même nombre d'unités que la toxine dont elle dérive. La mesure directe de cette valeur antigène intrinsèque se fait *in vitro* en mélangeant à 1 cc. d'anatoxine, des quantités croissantes de sérum étalon. *Elle se mesure par le nombre d'unités antitoxiques nécessaires pour faire apparaître la flocculation initiale dans les tubes contenant 1 cc. de l'anatoxine à titrer.*

Cette valeur antigène intrinsèque tient son importance du parallélisme existant entre sa mesure *in vitro* et son pouvoir immunisant *in vivo*. Les expé-

riences sur l'animal et l'application à l'homme ont montré que :

« La valeur antigène intrinsèque déterminée par la floculation est bien l'index, aussi exact que possible, du pouvoir d'engendrer l'immunité que l'anatoxine tient de sa constitution propre. »

Le titre de l'anatoxine est variable, comme celui de la toxine qui a servi à la préparer.

On a réussi à obtenir des toxines, donc des anatoxines, de valeur antigène très élevée.

Alors que l'anatoxine qui servait au début de la campagne de vaccination, titrait de 8 à 10 unités, on obtient aujourd'hui et on livre aux praticiens des anatoxines titrant 20, 30 unités et davantage au cc. Cette notion de la valeur antigène intrinsèque est capitale. C'est un des facteurs de progrès de la méthode de vaccination par l'anatoxine.

STABILITÉ

Une autre propriété fondamentale de l'anatoxine est sa grande résistance aux agents physiques, sa grande résistance à la chaleur en particulier. Alors qu'une toxine chauffée à 60° ou 70° perd sa toxicité, son pouvoir floculant et son pouvoir antigène, l'anatoxine n'est pas altérée par un tel chauffage. Son pouvoir antigène comme son pouvoir floculant ne sont pas modifiés.

Cette résistance aux agents physiques de l'anatoxine explique sa stabilité dans le temps ; l'anatoxine se

conserve parfaitement sans modification d'aucune de ses propriétés pendant des années, comme l'a constaté Ramon en la conservant en flacons bouchés, à la température du laboratoire. Cette qualité est propice à l'usage courant de l'anatoxine.

IRRÉVERSIBILITÉ

Mais cette anatoxine ne risque-t-elle pas de revenir à son état primitif de toxine ? En effet, les mélanges toxine-antitoxine sont dissociables. En est-il de même pour l'anatoxine ?

Les recherches de Schmidt, de Copenhague, lui ont permis de confirmer l'irréversibilité :

« Il a été prouvé par Ramon que la transformation de la toxine est irréversible ; malgré les essais que nous avons nous-mêmes effectués en faisant agir sur l'anatoxine différents agents physiques ou chimiques, nous n'avons jamais pu parvenir à faire récupérer à l'anatoxine la moindre toxicité. »

POUVOIR DISSOCIANT

Mais si l'anatoxine est irréversible, elle a par contre l'intéressante propriété suivante : L'anatoxine ajoutée à un mélange neutre toxine antitoxine sépare l'antitoxine qui a pour elle une affinité plus grande et libère la toxine, si bien que le mélange, inoffensif en ses éléments, devient toxique pour le cobaye.

REACTIONS POST-VACCINALES

LA TECHNIQUE INITIALE

Tel est le produit dont l'usage s'est répandu rapidement dans la prévention contre la toxi-infection diphtérique. L'anatoxine utilisée à cet effet au cours des premières campagnes de vaccination, titrait de 8 à 10 unités anatoxiques. La technique était la suivante :

On injectait sous la peau, dans la région sus-épineuse, et en prenant toutes les précautions d'asepsie nécessaires, un demi-centimètre cube d'anatoxine.

Trois semaines après on pratiquait une nouvelle injection de 1 cc., celle-là. Et, dans une troisième séance, quinze jours, ou mieux, trois semaines après la précédente on injectait 1 cc. 5 de vaccin. Le sujet vacciné avait ainsi reçu en totalité, de 25 à 30 unités anatoxiques.

Les intervalles observés entre les diverses injections qui composaient la vaccination n'étaient pas le fruit d'un hasard. Ils résultaient des nombreux essais effectués en cours d'expérimentation sur l'animal, et ce sont justement ceux qui provoquèrent chez ce dernier la meilleure production d'anticorps.

Il faut noter que la deuxième injection en particu-

lier, vient renforcer dans une grande mesure l'immunité amorcée par la première injection.

LES RÉACTIONS

On observe quelques réactions après ces injections. Nous avons dit qu'elles ne sauraient en rien faire obstacle à la vaccination.

Nous ne pourrions mieux faire qu'en reproduisant leur exposé dans le livre de M. le Professeur Debré sur « la vaccination contre la diphtérie », Masson, 1932 :

« Jusqu'à l'âge de cinq ans, les réactions sont absolument exceptionnelles. Dans la plupart des cas, à cette période de la vie on n'observe pas le moindre trouble de la santé ; la fréquence des réactions augmente de cinq à quinze ans, et leur fréquence est plus marquée de quinze à dix-huit ans, et chez les adultes.

« Les réactions sont locales ou générales. La réaction locale présente plusieurs degrés, depuis un peu de rougeur avec œdème et empâtement, jusqu'au large placard infiltré, chaud et douloureux, large comme la main, avec des taches violacées au centre, qui apparaît au bout de vingt-quatre et quarante-huit heures et disparaît au bout de cinq à sept jours.

Dans certains cas exceptionnels, la sensation de pesanteur, dans le bras et l'épaule, l'impotence fonctionnelle, sont plus marquées et un peu plus durables.

« Les réactions générales qui peuvent exister seules ou accompagner la réaction locale, sont caractérisées

par de la fièvre qui oscille entre 38° et 38°5, dans les cas de réaction moyenne, et dépasse 39° dans les cas de forte réaction. La durée de l'ascension thermique ne dépasse guère trois ou quatre jours. Son maximum se place vers la trentième ou la soixantième heure après l'injection. La fièvre peut s'accompagner de malaise, de céphalée, de vomissements, voire de diarrhée.

« Après la première injection, en ne tenant compte que des individus ayant dépassé l'âge de huit à dix ans, on observe une réaction locale légère sur environ 20 % des sujets et une réaction locale forte chez 2 %. Après la seconde injection, les réactions locales sont souvent un peu plus vives sinon plus fréquentes, et, après la troisième injection, elles sont moins marquées en général et moins fréquentes qu'après la première. Quant aux réactions générales fortes, elles ne s'observent guère que chez 5 % des enfants après la première injection. Après la deuxième injection leur nombre est un peu plus élevé, 8 à 10 %; après la troisième injection, le nombre des réactions générales, est moins élevé qu'après la première.

« Telle est la fréquence des réactions habituellement observées. Elles sont, en tous cas, absolument passagères, bénignes et ne méritent pas de retenir de façon excessive l'attention des médecins. D'autant plus qu'elles sont, répétons-le, absolument négligeables, lorsqu'on pratique les vaccinations chez les enfants avant l'âge scolaire, ou même avant l'âge de huit à dix ans. »

Nous avons déjà signalé des manifestations plus graves, tout à fait exceptionnelles ; nous n'y reviendrons pas.

Citons cependant M. Ramon lui-même ; dans sa communication à l'Académie de Médecine du 20 décembre 1938, il disait :

« D'une façon plus rarissime encore, des cas plus sérieux, des accidents même, ont été rapportés dont certains ont été assimilés à des phénomènes réactionnels, mais dont d'autres relèvent comme cela a été établi, de fautes opératoires (défaut d'asepsie), ou qui ont pour cause un état pathologique concomitant quelle qu'en soit la nature est toujours mis sur le compte de cette vaccination. Mais l'exception ne doit pas être présentée comme la règle. Si les accidents ou les incidents rarissimes de la vaccination ne doivent être ni ignorés ni cachés, il ne faudrait pas non plus, en les colportant de bouche en bouche ou sous le manteau, en les répétant sous la plume, les multiplier dans l'esprit du public.

« Or, même en y ajoutant certains cas malheureux qui se sont produits plus ou moins longtemps après la vaccination et dont les relations étroites avec elle sont loin d'être établies, combien sont-ils en vérité ces incidents ou accidents, en regard du nombre considérable des injections d'anatoxine, qu'on peut évaluer à dix millions pour la France seulement, dont plus de trois millions, à l'heure présente dans l'armée, trois millions d'injections de vaccin mixte antidiphthérique, antitétanique, antitypho-paratyphoïque, leur pro-

portion est infiniment, incomparablement moindre, que celle qu'on peut chiffrer pour d'autres méthodes d'immunisation active ou passive.

« Par exemple on évalue à 30 ou 40 % la proportion d'accidents sériques de toute gravité survenant après les injections préventives de sérum antidiphtérique ou antitétanique. D'après Mackenzie et Hanger, les manifestations dangereuses se produisent une fois sur 20.000 injections de sérum, et il y a un cas fatal pour 50.000 de ces injections. Sur 110.000 injections sériques, Pfaundler en compte trois qui provoquèrent un choc mortel. Dira-t-on que la nécessité de la vaccination antidiphtérique, s'impose moins que celle de l'injection de sérum antitétanique ? Il n'en est rien, car le danger que court l'enfant du fait de la diphtérie, maladie épidémique est plus grand que le risque éventuel chez le blessé, de tétanos, infection sporadique.

« Sans doute, les accidents survenant après la vaccination sont toujours profondément regrettables ; aussi appartient-il au clinicien, à l'hygiéniste comme à l'immunologue, de mettre tout en œuvre, de prendre toutes les précautions, pour en réduire la gravité, pour en diminuer le nombre si petit soit-il, pour les éviter même. Mais cela dit, ces inconvénients, entièrement éventuels, ne doivent en aucune manière entraver la diffusion de la vaccination antidiphtérique. Ils ne doivent pas faire oublier les bienfaits de la méthode qui a déjà préservé des légions de vies humaines. »

LES RESULTATS

Cette méthode de vaccination en trois injections, à la dose totale de 24 à 30 unités anatoxiques, a été très généralement pratiquée. Elle confère aux sujets qui l'ont subie, une immunité suffisante pour le préserver de la diphtérie. Nous allons donner quelques résultats de son application.

Nous avons dit que le contrôle de cette efficacité de la vaccination se faisait en dehors des données statistiques, sur lesquelles nous reviendrons, par deux moyens.

La réaction de Schick :

Le dosage de l'antitoxine dans le sérum des vaccinés

NÉGATIVATION DE L'ÉPREUVE DE SCHICK

La réaction de Schick est négativée à 95 % dans les essais conduits par les spécialistes de la vaccination. Dans la pratique courante, il faut ramener ce chiffre à 92 ou 90 %. 10 % environ, des sujets, ne sont donc pas immunisés par cette méthode, et cela explique que l'on signale des cas de diphtérie parmi les vaccinés.

Malgré ce pourcentage de sujets réfractaires, la vac-

cination au moyen de l'anatoxine présente un progrès manifeste sur les autres méthodes de vaccination ; avec lesquelles il était exceptionnel de négativer la réaction de Schick dans les proportions voisines de 80 % ; et il ne faut pas oublier : « qu'il est relativement aisé de faire virer la réaction de Schick, dans 50, 60, 70 et même 80 % des cas ; mais que la difficulté devient de plus en plus grande au fur et à mesure, que l'on veut immuniser le petit nombre de sujets qui sont moins aptes à profiter de l'effet favorable de la vaccination que l'on veut secouer en quelque sorte la médiocre aptitude réactionnelle de certains organismes » (Debré).

APPARITION DE L'ANTITOXINE SPÉCIFIQUE DANS LE SÉRUM DES VACCINÉS

Le dosage de l'antitoxine dans le sérum des sujets vaccinés, montre qu'il existe après vaccination plus de 1/10 d'unité antitoxique chez 90 % et que 96 % des sujets ont un pouvoir antitoxique supérieur à 1/30 d'unité antitoxique.

On voit le parallélisme des résultats obtenus par ces deux méthodes de contrôle ; il suffit en effet de remarquer que la réaction de Schick est l'indice de l'existence chez le sujet d'un minimum de 1/30 d'unité antitoxique dans son sérum.

En outre ces dosages montrent la teneur élevée du sérum en antitoxine chez la plupart des vaccinés, te-

neur supérieure à une unité dans plus de 40 % des cas.

Ces résultats sont obtenus en pratiquant le contrôle de quinze à quarante jours après la troisième injection, ce qui indique que c'est après ce délai que s'installe l'immunité au pourcentage cité. Elle est plus précoce chez certains individus et apparaît dès la première ou la deuxième injection.

Cependant, pratiquement trois injections aux intervalles cités sont nécessaires pour considérer comme valablement vacciné avec une anatoxine de 10 unités au cc.

DURÉE DE L'IMMUNITÉ

Quelle est la durée de l'immunité conférée par cette méthode ? Les réactions de Schick pratiquées à fin de vérification, après des délais de 3, 4 ou 5 ans, restent négatives dans la proportion de 95 %.

« C'est donc bien la preuve que les sujets vaccinés gardent au minimum pendant quatre ans, l'immunité spécifique acquise ou perfectionnée par l'anatoxine, immunité au moins suffisante, pour que chez les vaccinés l'épreuve de Schick se révèle négative aussi bien quatre ans que quelques semaines après l'injection. » Ramon.

Le dosage de l'antitoxine dans le sérum de ces mêmes sujets montre qu'il y existe dans 95 % des cas, plus de 1/10 d'unité antitoxique.

« Il ne semble pas illogique non plus que préma-

turé d'affirmer et de conclure que l'immunité antitoxique qui est conférée artificiellement par l'anatoxine et qui dans certains cas est probablement augmentée, consolidée par l'immunité occulte naturelle, persiste comme celle-ci pendant de longues années encore et probablement toute la vie. Nul doute en effet que cette immunité qui s'est montrée stable pendant plus de quatre ans ne se maintienne pendant de longues années encore assez forte pour préserver l'individu vacciné vis-à-vis de la toxi-infection diphtérique. »

Retentissement de la vaccination sur la morbidité diphtérique.

Nous citerons seulement quelques exemples. Les rapports se multiplient qui affirment le progrès fait dans la lutte contre la diphtérie.

1° PETITES COLLECTIVITÉS.

— Le Docteur G. Para soigne chaque année pendant dix ans des cas de diphtérie dans deux communes des Hautes-Alpes. En 1928, il vaccine toute la population enfantine, soit 102 et 93 enfants. Le résultat fut qu'il n'y eut pas à signaler de diphtérie chez les enfants pendant dix-huit mois. Durant le même laps de temps, des cas de diphtérie s'étaient déclarés parmi les adultes.

— A l'Ecole primaire départementale de Vitry, la diphtérie sévissait et les cas se multipliaient depuis des années. Les nouveaux élèves payaient un lourd

tribut. MM. Martin, Loiseau et Lafaille, sont chargés de la prophylaxie. Ils entreprennent la vaccination en 1926. Avant le début de la vaccination, il y eut plusieurs cas de diphtérie, il y en eut d'autres entre la première et la deuxième injection. Quelques-uns les trois premières semaines qui suivirent la vaccination. Les résultats ?

« Depuis janvier 1926, nous n'avons jamais observé d'angine diphtérique chez les sujets vaccinés au moyen de trois injections d'anatoxine, depuis un mois au moins, cela malgré les contacts fréquents de ces élèves avec l'extérieur, malgré l'existence de nombreux cas de diphtérie dans la population de Vitry, malgré l'éclosion de plusieurs cas de diphtérie chez les élèves non vaccinés lors de la rentrée ou en cours de vaccination. »

— A l'hôpital maritime de Berck vivent chaque année 1.100 enfants atteints de tuberculose externe évolutive. Chaque mois un convoi arrive de Paris avec des éléments variés de contagion (rougeole, scarlatine, diphtérie).

Pour la diphtérie, il y eut :

En 1923	34 cas	4 décès
En 1924	36 cas	3 —
En 1925	67 cas	5 —

MM. M. et G. Mozer décident d'employer la vaccination par l'anatoxine. Les résultats ne tardèrent pas :

1926 : 15 cas	{ non vaccinés	9
	{ vaccinés à 2 injections	4
	{ vaccinés à 3 injections	2

1927 : 17 cas	{	non vaccinés	5
		(dont 2 agents du personnel)	
		vaccinés à 2 injections	7
		vaccinés à 3 injections	5
1928 : 5 cas	{	non vaccinés (personnel) . .	2
		vaccinés incomplètement . .	2
		vaccinés complètement	1
		(guéri sans traitement)	
1929 : 6 cas	{	enfants ayant reçu 1 dose . .	3
		(dont un mort).	
		vaccinés guéris s. traitem.	3

Or cette dernière année trois infirmières qui contractèrent des angines diphtériques ne quittèrent leur service qu'en pleine angine, sans qu'il apparut des cas dans les salles où elles furent employées.

« En résumé, écrivent M. et G. Mozer, à l'Hôpital de Berck, la vaccination par l'anatoxine diphtérique commencée en décembre 1925 et effectuée chez plus de trois mille tuberculeux externes évolutifs, n'a jamais amené d'accident sérieux alors qu'en 1924 et 1925, il y eut 103 cas de diphtérie dont 8 décès, en 1928 et 1929, malgré la présence et l'apport incessant d'éléments de contagion, on enregistra seulement parmi une population de 2.000 enfants régulièrement vaccinés, 5 cas de diphtérie qui ont guéri très facilement, sans complication. »

Commentant ces résultats, Ramon écrit :

« Ces essais réalisés dans des conditions particuliè-

rement sévères et difficiles fournissaient non seulement de nouvelles preuves de l'efficacité de la vaccination en milieu constamment infecté et réinfecté, mais encore affirmaient l'absence de danger dans l'application de la méthode chez les tuberculeux, ce qui a été confirmé depuis par la pratique très fréquente de la vaccination antidiphtérique dans les sanatoria. » (Ramon).

2° GRANDES COLLECTIVITÉS.

La mise en œuvre de la vaccination antidiphtérique dans les collectivités rurales et les centres urbains, offre des difficultés. Voici quelques résultats.

— Le Docteur Poncet rapporte que dans le département de l'Ain, il y avait en août 1938, 30.000 vaccinés et 50.000 non vaccinés.

Or en 1937, il y a eu dans le département 165 cas de diphtérie déclarés :

155 cas avec 5 décès chez les non vaccinés.

10 cas, sans décès chez les vaccinés.

— Le Docteur Basse a déclaré que lors d'une épidémie dans le département des Vosges les communes où 60 % des enfants avaient été vaccinés avant l'apparition de l'épidémie ont été épargnées. L'épidémie a été arrêtée dans les communes où l'on entreprit une vaccination rapide et à un taux suffisant, 66 à 90 %.

Un pourcentage insuffisant de vaccinations restait sans effet sur la morbidité. Le Docteur Basse conclut que dans ces cas la vaccination pour être efficace doit

être faite correctement et intéresser une proportion relativement élevée d'enfants.

— A Montluçon le Docteur Cléret prend la direction du service d'hygiène et instaure la vaccination antidiphtérique. Voici en quels termes il s'exprime devant la Société de Médecine Publique, dans sa séance du 19 janvier.

« L'ensemble des résultats obtenus depuis 1930 nous a permis de constater :

« a) *Chez les enfants non vaccinés :*

« Moyenne d'environ 32 diphtéries pour 1.000 enfants non vaccinés avec une moyenne de 4 décès pour 1.000 enfants non vaccinés, et de 12,5 décès pour 100 cas de diphtérie.

« b) *Chez les enfants vaccinés :*

« Actuellement moyenne d'environ une diphtérie pour 1.000 enfants vaccinés à 60 unités.

« Cette moyenne était de 2,65 pour 1.000 avec vaccination à 30 unités ; et de 1,28 pour 1.000 avec vaccination à 45 unités. Aucun décès.

« *La comparaison de ces chiffres est démonstrative.* Elle se complète par la notion de deux épidémies graves, 3 décès, de diphtérie, survenue dans deux localités de notre secteur et qui ont été jugulées par la mise en route immédiate de la vaccination de la population infantile.

Notre conclusion sera brève mais nette : nous avons constaté que la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon, correctement appliquée, est inoffensive. Elle a, sans contestation possible, diminué

dans des proportions considérables la morbidité par diphtérie, diminuant ainsi les dangers de contagion chez les non vaccinés.

Chez les vaccinés, elle a supprimé la mortalité. Aussi pensons-nous, que peu à peu, grâce à elle disparaîtra bientôt cette terrible maladie. »

— Dans la même séance de la Société de Médecine publique, R. Senegas, J. Levaditi et Mlle T. Raymond, rapportaient les conclusions suivantes.

« Sans vouloir reprendre l'étude des nombreux problèmes qui s'enchaînent au cours de la marche d'une épidémie, voici les plus marquants des faits qu'il nous a été donné d'observer.

1° La vaccination à l'anatoxine diphtérique généralisée à tous les enfants d'un sanatorium (Sana du Roc des Fiz) s'est révélée non seulement le seul moyen de mettre fin à une endémo-épidémie de diphtérie, mais elle a été d'une innocuité absolue chez ces sujets, présentant des lésions tuberculeuses évolutives de tous les types.

2° Cette vaccination laisse subsister une endémie occulte, car pendant les mois suivants, 13 % des enfants restent porteurs de bacilles diphtériques. Mais de tels germes sont réduits au rôle de saprophytes bien que leur virulence soit aussi forte à l'égard du cobaye qu'au début de l'épidémie. »

— A Paris, la vaccination s'étend depuis 1928. Or la diphtérie y est en constante régression :

Années	nombre de décès	taux pour 100.000 h.
1928	318	11,1
1929	299	10
1930	237	8,2
1931	229	7,9
1932	248	8,6
1933	178	6,2
1934	157	5,4
1935	104	3,6
1936	107	3,7
1937	87	3
1938 (9 pre- miers mois)	55	2,7

« La vaccination par l'anatoxine diphtérique est donc venue accroître très sensiblement les avantages déjà obtenus dans la lutte contre la diphtérie grâce à la sérothérapie spécifique, dont la première application a été réalisée à l'Hôpital des Enfants Malades en 1894 par E. Roux, L. Martin et Chaillou.

« Sous les effets conjugués d'une part du sérum antidiphtérique rendu de plus en plus actif grâce aux progrès réalisés dans son obtention et de plus en plus judicieusement utilisé au lit du malade, et, d'autre part, de l'anatoxine diphtérique dont l'emploi préventif s'étend chaque jour, la diphtérie qui faisait à Paris, il y a cinquante ans 1.500 victimes, n'en fait plus en 1937 que 87. » (Ramon).

A L'ETRANGER

CANADA. — Sous l'impulsion du Docteur Fitz Gerald, la vaccination par l'anatoxine prend une grande extension. Les statistiques montrent que la morbidité est tombée des 9/10^e.

A Hamilton (ville de 150.000 habitants) on vaccina 85 % des enfants ; on ne constata en 1931 que quelques cas de diphtérie sans mortalité. Son efficacité est indiscutée.

A Toronto (650.000 hab.) la morbidité tombe de 164 pour 100.000 en 1930 à 3,5 pour 100.000 en 1934. De janvier 1934 à mars 1935, il n'y a pas eu un seul cas de mort par diphtérie.

ETATS-UNIS. — William Park et son école renoncent à leur propre mélange toxine antitoxine et lui substituent l'anatoxine.

La mortalité est tombée à 1,2 pour 100.000 au lieu de 22 en 1916 et 6,7 en 1929. Jamais elle ne fut si réduite.

A New-York de 1924 à 1929 on enregistrait en moyenne 10.000 cas de diphtérie et 700 morts. (11,2 pour 100.000). En 1936, après la campagne de vaccination il y eut seulement 1.143 cas avec 35 morts. (0,47 pour 100.000). Soit une épargne de 600 vies d'enfants.

MEXIQUE. — La vaccination est obligatoire dans les casernes, blocs de maisons, asiles d'enfants contaminés ? L'influence de la vaccination est manifeste surtout depuis que l'on vaccine les enfants de moins de quatre ans.

La République Argentine, le Brésil, l'Afrique du

Sud, l'Égypte, l'Australie, le Japon ont adopté la méthode.

EN EUROPE

ALLEMAGNE. — La vaccination par les mélanges toxine antitoxine commence depuis quelques années à être supplantée par la vaccination par la méthode de Ramon. Pour le Professeur Reiter, devant l'office international d'hygiène aucun doute : influence nette sur la morbidité et la mortalité par diphtérie.

PROVINCE D'AUTRICHE. — Sur 4.979 enfants à réaction de Schick positive, on en vaccine 1.746 (trois injections à 8 unités seulement en 1934). Il y eut :

29 cas de diphtérie chez les vaccinés.

49 dont 11 mortels chez les non vaccinés.

TCHÉCOSLOVAQUIE. — Plusieurs centaines de milliers de vaccinés. Les résultats étaient si probants qu'on préconisait de rendre obligatoire la vaccination, quand le territoire a été envahi.

BELGIQUE. — La méthode fut adoptée dès sa découverte. Les Docteurs Tumbal et Neli l'appliquèrent dans les organisations de la protection de l'enfance à plus de 15.000 enfants en 1931, 1932, 1933. Sur trois mille sept cents enfants pas de diphtérie chez les vaccinés. 6 cas chez les autres.

Deux non vaccinés ; 4 chez des vaccinés par technique défectueuse.

EN GRÈCE, en HONGRIE application sur une grande échelle.

EN ISLANDE. — Dungal arrête une épidémie en 1936 en vaccinant 100.000 enfants.

ITALIE. — La vaccination d'abord réglementée par une circulaire qui la rendait obligatoire dans certains cas, est depuis le 19 mars 1939 obligatoire dans l'Empire pour tous les enfants âgés de deux à dix ans.

POLOGNE. — Vaccination obligatoire de 1 à 15 ans, dans des circonstances précisées par deux injections, 60 à 90 unités.

ROUMANIE. — Préconisée par le Docteur Cantacuzène la méthode prend pied dans le pays. A *Turda*, ville de 20.000 habitants, la diphtérie sévit à l'état d'endémo-épidémie depuis vingt-cinq ans. On vaccine toute la population scolaire. Résultat : un seul cas de diphtérie chez un enfant incomplètement vacciné. A *Sapte-Bani*, épidémie en 1930, il y eut sur 2.060 habitants 69 malades, 3,3 % avec 29 morts, 42 % des malades. On vaccine : de 1931 à 1933 aucun cas de diphtérie.

La vaccination obligatoire de tous les enfants de trois à dix ans a été décidée.

TURQUIE. — Le Docteur Asim Arar, directeur de l'hygiène publique écrit :

« Nous croyons que l'anatoxine constitue un moyen de lutte très puissant contre la diphtérie, qu'il mérite d'être utilisé sur une large échelle.

U. R. S. S. — La vaccination par l'anatoxine y a pris un vaste essor, et Leningrad par exemple où l'on a vacciné 350.000 enfants, la morbidité est 14 fois plus faible que chez les non vaccinés.

Voici un extrait de la résolution d'une conférence anti-épidémique de l'U. R. S. S. : « La Conférence

considère comme prouvée l'innocuité et l'efficacité incontestables des vaccinations préventives contre la diphtérie. Vu la décroissance régulière de la morbidité et de la mortalité diphtérique chez les enfants vaccinés par rapport à celle observée parmi les non vacciné ».

Puis elle émet un vœu pour que la vaccination soit rendue obligatoire selon la méthode même de G. Ramon.

La Conférence d'experts réunie à Londres en 1931 sous la présidence du Professeur Madsen, a reconnu l'innocuité et l'efficacité de la vaccination par l'anatoxine et l'a recommandée.

Ces quelques données brèves donnent une idée de la rapidité d'expansion d'une méthode jeune mais qui a fait ses preuves.

De tous les pays du monde où la méthode a été appliquée reviennent les échos de son innocuité et de son utilité.

Des milliers d'enfants ont déjà été épargnés, bien d'autres encore le seront.

LES PROGRES DE LA METHODE

Le but.

Nous avons vu que la méthode des trois injections donnait une immunité suffisante à 95 % au moins des sujets vaccinés. 2 à 5 % des sujets gardent une réaction de Schick positive.

Parmi ces sujets réfractaires, peuvent apparaître des cas de diphtérie. De cette éclosion des cas de diphtérie chez les vaccinés, on a tendance à conclure à l'inefficacité absolue de la méthode. On voit que le raisonnement est un peu simple, mais au fur et à mesure que la méthode de vaccination se généralise, le nombre des diphtéries chez les vaccinés irait croissant et aux yeux d'un public inexpert jetterait le discrédit sur la méthode.

Aussi, a-t-on, par diverses modifications de la méthode, essayé d'immuniser ce petit lot de sujets rebelles. Le but est donc :

Immuniser le plus grand nombre, sinon tous.

Garder à la méthode un caractère pratique.

Les moyens.

Pour atteindre le but proposé, on a eu recours à plusieurs perfectionnements :

a) Usage d'anatoxine de pouvoir antigène plus élevé ;

b) Injection de rappel ;

c) Vaccination associée.

(anatoxine diphtérique-anatoxine tétanique T. A. B.).

USAGE D'UNE ANATOXINE DE POUVOIR ANTIGÈNE ÉLEVÉ L'EXPÉRIMENTATION.

Ramon et Nélis vaccinant des enfants avec des anatoxines de valeur antigène différentes et contrôlant les résultats par la réaction de Schick, aboutissent aux conclusions suivantes : « De plusieurs anatoxines uti-
« lisées comparativement dans la vaccination anti-
« diphtérique, celle qui montre le pouvoir flocculant le
« plus élevé fournit le pourcentage le plus grand d'en-
« fants immunisés. Il y a un parallélisme étroit entre
« le pouvoir immunisant et le pouvoir flocculant de
« l'anatoxine diphtérique.

« La valeur flocculante de l'anatoxine ou, ce qui
« revient au même, la valeur antigène intrinsèque ex-
« primée en unités anatoxiques représente le facteur
« le plus important de l'immunisation anti-diphté-
« rique.

« Les progrès susceptibles d'être réalisés en matière
« de vaccination anti-diphtérique, l'amélioration de
« ses conditions pratiques, en particulier, la réduction
« du nombre des injections de trois à deux, sont liées
« pour une grande partie à l'obtention et à l'emploi
« d'une anatoxine de valeur antigène élevée. »

Le nombre d'unités anatoxiques injectées joue donc

un rôle important. Est-il indifférent qu'il soit obtenu par l'injection d'une anatoxine de faible titre en grande quantité ou une anatoxine de titre élevé. Nélis conclut à des essais effectués pour répondre à cette question :

« Le nombre d'unités anatoxiques paraît bien jouer le rôle essentiel. Le pourcentage des sujets immunisés paraît approximativement le même... Toutefois, la préférence devra être donnée à une anatoxine de valeur antigène élevée, car l'utilisation d'anatoxine de faible valeur nécessite l'injection de trop fortes quantités d'anatoxine qui pourraient provoquer des réactions locales et générales plus violentes ».

La recherche fut donc orientée dans cette voie.

On essaya d'obtenir des toxines de titre très élevé.

Les améliorations successives des milieux de culture permirent l'obtention de toxines, donc d'anatoxines titrant 30 à 40 unités. On livre actuellement une anatoxine titrant 30 unités au minimum.

CONCLUSION : VACCINATION PAR DEUX INJECTIONS.

Dés essais ont été faits avec ces anatoxines et les résultats ont été concluants. L'usage de l'anatoxine titrant trente unités en deux injections, élève le pourcentage des sujets bénéficiaires de l'immunité, de 95 à 99 %. En outre, l'immunité acquise a une valeur plus forte.

Appliquant cette méthode à deux injections dans des collectivités où la vaccination par la méthode à trois injections (24 à 30 unités en tout) avait porté

ses fruits, et comparant la morbidité et la mortalité chez les vaccinés par ces deux méthodes, on constate que la morbidité est moindre avec la méthode la plus récente et que, d'autre part, la mortalité par diphtérie a complètement disparu. De tels essais comparatifs ont eu lieu à Saint-Etienne, à Montluçon.

L'usage d'une anatoxine renforcée aboutit à deux résultats éclatants :

— Méthode plus pratique : deux injections au lieu de trois.

— Immunité plus générale : 99 au lieu de 95 % de réactions de Schick négatives.

Technique : On utilise une anatoxine de trente unités.

Première injection : 1 cc.

Deuxième injection, deux semaines après : 2 cc.

Les injections se font dans le tissu cellulaire sous-cutané de la fosse sus-épineuse, après les précautions d'asepsie ordinaires.

Si l'on interrompt la vaccination après la vaccination pour une raison quelconque, il est prudent de recommencer la vaccination en négligeant ce qui a été fait.

INJECTION UNIQUE, SON INSÉCURITÉ.

La préparation d'anatoxine concentrée a entraîné certains auteurs à préconiser la vaccination en une seule injection très tentante à la vérité. Pour cet usage, ils ont employé des anatoxines concentrées ou alunées. Mais si les réactions à cette méthode sont

assurément très fortes et inquiétantes, ses résultats sont peu probants.

Le pourcentage des immunisés est faible, et leur immunité tombe rapidement, au bout d'un an chez bon nombre d'entre eux.

Ainsi Ramon peut-il dire : « Sous aucun prétexte, on ne doit sacrifier l'efficacité d'une méthode de vaccination à des facilités de réalisation pratique. Il est imprudent, sinon dangereux, de donner à un pourcentage élevé de vaccinés, une fausse sécurité. De l'état actuel de nos connaissances, le procédé de l'injection unique nous apparaît comme une solution de facilité. Il est tentant mais il expose à de mauvaises surprises ».

On a voulu améliorer les résultats de l'injection unique en lui associant la rhino vaccination. Mais cette méthode de vaccination par instillation nasale de quelques gouttes de vaccin chaque soir pendant une semaine n'est guère efficace et ne fait qu'ajouter son inaction à celle de l'injection unique.

Cette méthode de l'injection unique néglige l'effet stimulant de la deuxième injection ; or, le dosage des antitoxines dans les sérums, a montré que cette deuxième injection est un véritable coup de fouet, qui fait monter très vite la valeur antitoxique du sérum.

Il y a donc lieu de se méfier de cette méthode et il vaut mieux avoir recours aux deux injections, et mieux encore à la méthode des vaccinations associées s'il n'y a pas contre-indication.

INJECTION DE RAPPEL

L'immunité n'étant pas suffisante chez certains sujets et la constatation ayant été faite de son passage par un maximum les premiers temps qui suivent la vaccination, on a préconisé le renforcement de cette immunité en instituant une injection supplémentaire quelques mois après la vaccination. L'utilité et l'efficacité de cette injection de rappel ont été rapportées par de nombreux auteurs.

VACCINATIONS ASSOCIEES

ORIGINE ET EXPERIMENTATION

Ramon avait constaté au cours de la préparation du sérum anti-diphtérique que des sérums provenant de certains chevaux, avaient une richesse plus grande en antitoxine. L'examen des donneurs montra chez certains chevaux producteurs de sérum riche, la coïncidence d'abcès au point d'injection.

Attribuant l'enrichissement du sérum à la coexistence de cette suppuration, l'idée lui vint de créer des abcès artificiels en injectant avec l'anatoxine des germes microbiens ou des substances irritantes. Le résultat concorda avec son hypothèse. La production d'une inflammation locale entraînait un enrichissement du sérum des chevaux en unités antitoxiques. Une substance fut retenue, le tapioca.

« L'antigène auquel on a ainsi ajouté du tapioca, introduit dans le tissu conjonctif sous-cutané du cheval y rencontre dans les conditions les plus favorables, les éléments les plus variés : leucocytes, ferments cellulaires par exemple, dont l'afflux est augmenté par la présence du tapioca, cellules conjonctives que multiplie l'inflammation provoquée superficiellement. Ces éléments, en retenant l'antigène et en empêchant son élimination trop prompte, lui font subir sur

place, avant son absorption, des modifications plus ou moins profondes. L'organisme peut utiliser au mieux, et avec le minimum de perte, l'antigène pour l'établissement et le développement de l'immunité et pour la production de l'antitoxine » (Ramon).

Appliquer à l'homme ce perfectionnement de la méthode de vaccination du cheval n'était pas facile. On ne pouvait songer à injecter du tapioca qui donne des réactions fâcheuses.

Ramon et Zøeller eurent l'idée de profiter de la réaction inflammatoire qui se produit au point d'injection d'un autre vaccin, le vaccin anti-paratyphoïdique ou T. A. B.

Mais les deux vaccinations associées ne perdent-elles pas de leur efficacité ? N'y a-t-il pas concurrence des antigènes ?

L'expérience devait montrer que loin de s'atténuer les deux vaccins renforçaient mutuellement leurs effets

Applications et résultats.

Martin, Loiseau et Lafaille, utilisant un mélange anatoxine T. A. B. à volume égaux, vaccinèrent des infirmières en trois injections de 1, 2 et 3 cc. Ils obtinrent 100 % de Schick négatifs.

Zøeller, essayant la méthode sur 217 sujets, négative tous les Schick.

INTRODUCTION DANS L'ARMÉE

Dopter appliqua la méthode dans certains corps de

troupe, où la diphtérie sévissait à l'état endémique, résistant à tous les moyens de prévention habituels. Il effectua la vaccination chez tous les sujets présentant un schick + +. Les réactions locales étaient les mêmes que l'on observe avec le T. A. B. employé seul.

Comme réaction générale : de la céphalée, une élévation thermique ; les réactions diminuaient aux injections suivantes.

Quelquefois, la réaction thermique était assez forte, 39 ou 39,5 pendant 24 à 48 heures. Chez plusieurs sujets, il y eut une réaction rénale légère après la première injection (1 pour 1.000) :

Albuminurie, oligurie, quelques hématies, sans cylindrurie.

Chez ces sujets, la vaccination fut interrompue, mais les troubles revêtirent un caractère transitoire et ne laissèrent après eux aucune trace de lésion rénale.

Si les réactions furent bénignes, les résultats furent remarquables. La diphtérie continua à sévir parmi les anciens soldats non vaccinés, elle fit d'autres victimes parmi les jeunes recrues qui n'avaient pas été vaccinés ou qui étaient en cours de vaccination, mais, après la troisième injection, les cas de diphtérie chez les vaccinés se raréfièrent ou ne se révélèrent que sous la forme de cas isolés sporadiques, qui s'échelonnèrent au cours des mois suivants.

CONCLUSIONS DE DOPTER.

« La vaccination préventive par l'anatoxine associée au T. A. B. a donné d'excellents résultats. Partout

où elle a été mise en pratique, la diphtérie a pour ainsi dire disparu chez les vaccinés et chez les sujets qui ont été vaccinés incomplètement... L'armée a déjà tiré et retirera encore des vaccinations associées un bénéfice impressionnant. Cette méthode constitue une arme puissante, capable de s'opposer victorieusement au développement des épidémies qui peuvent survenir» .

EXTENSION A TOUTE L'ARMÉE ET ADJONCTION
D'ANATOXINE TÉTANIQUE

Le 14 août 1936, une loi étendit la vaccination associée à toute l'armée, sans qu'il soit nécessaire de pratiquer au préalable une réaction de Schick, et en lui associant la vaccination par l'anatoxine tétanique.

SES RÉSULTATS.

Les résultats de cette application de la vaccination à tous les sujets indistinctement, furent encore meilleurs. A la garnison de Colmar, Pilod a fait un relevé démonstratif.

Sous l'effet des vaccinations fragmentaires, la diphtérie, qui faisait 61 cas en 1933, n'en faisait que 36 en 1936, frappant des recrues en cours de vaccination, mais aussi des sujets à Schick négatifs, qui avaient été soustraits à la vaccination.

Du jour où l'on vaccina toute la garnison, la diphtérie ne fit plus que huit victimes, dont trois seulement chez les vaccinés complètement.

Chez ces derniers, elle revêtit plutôt la forme d'an-

gines banales survenant chez des porteurs de germes.

Dans un corps d'armée de l'Est, il rapporte des résultats tout aussi probants.

1933	172 cas	10,1 pour 1.000 d'effectif		
1934	101 cas	5,94	—	—
1935	102 cas	5,1	—	—
1936	68 cas	2,7	—	—
1937	19 cas	0,6	—	—

Ainsi, la morbidité diphtérique qui a déjà subi des régressions nettes par l'application de la méthode de vaccination anatoxine T. A. B. aux sujets à Schick + tombe brusquement quand on applique la loi de 1936 qui étend à tous les sujets une vaccination triple, de 10,1 pour 1.000 à 0,6 pour 1.000.

Au Val de Grâce, le Docteur Sohier le rapporte, la physionomie du service de la diphtérie a été transformée depuis l'emploi de la vaccination triple. Alors que les années précédentes, même quand la diphtérie avait sévi avec le moins de rigueur, on n'observait pas moins de 80 cas ; en 1937 et 1938, on n'en a relevé que 13 cas et encore, la plupart de ces cas (12 en 1937), étaient apparus chez des non-vaccinés, et en 1938, 9 sur 13 des malades n'avaient pas subi la vaccination et trois autres avaient été mal vaccinés (contre indications).

Pour les cas apparus chez les vaccinés, Sohier ajoute qu'il semble que là encore il s'agit d'angines banales, survenant chez les porteurs de germes Schick négatif. Le bacille diphtérique peut avoir part à la lésion

locale, mais son action toxique est neutralisée et c'est là l'important.

La vaccination triple a donc pratiquement fait disparaître la diphtérie de l'armée.

LES RÉACTIONS.

Quelles réactions provoque-t-elle ? les mêmes que la vaccination double, avec un peu plus de lenteur à la résolution de la réaction locale et, parfois, dans une proportion infime, 1 à 3 pour 1.000 vaccinés, des troubles portant sur le système rénal, hépatique ou intestinal, voire cutané. L'anatoxine n'en est pas seule responsable, mais la part de chacun des trois vaccins est difficile à séparer.

La vaccination antidiphtérique associée à la vaccination antityphoïque ou antitétanique ou aux deux, a donc pris droit de cité.

La vaccination triple, en particulier, est à recommander.

Technique.

A) Vaccination associée antidiphtérique-antitétanique.

— Trois injections à trois semaines d'intervalle.
De 2 centimètre cube d'un mélange préparé des deux anatoxines.

B) Vaccination associée T. A. B. Anatoxine diphtérique.

— Trois injections à trois semaines d'intervalle.
La première de un centimètre cube.

Les deux autres de deux centimètres cubes de vaccin mixte préparé dans l'ampoule. (On peut le préparer extemporanément : aspirer dans la seringue des quantités égales des deux vaccins).

C) Vaccination associée triple.

T. A. B. — A. D. — A. T.

— Trois injections à trois semaines d'intervalle.
La première de un cc., les autres de deux cc. de vaccin mixte préparé.

Les injections se feront sous la peau de la fosse sus-épineuse, avec toutes les précautions d'une asepsie rigoureuse.

L'OBLIGATION

Nous arrivons à la fin de ce bref exposé.

La vaccination par l'anatoxine partout où elle a été systématiquement pratiquée, a modifié l'aspect des courbes épidémiologiques de diphtérie.

La morbidité est dix fois moindre ; la mortalité est en voie de disparaître. Les épidémies en cours sont rapidement jugulées pour peu que la vaccination soit pratiquée dans la population atteinte, à un taux suffisant.

La bénignité de la méthode est incontestable, et peu de méthodes peuvent en apporter des preuves aussi éciatantes, que la méthode de vaccination par l'anatoxine, grâce à la diffusion mondiale dont elle jouit.

Comment s'étonner que l'obligation ait été proposée et votée en France, lorsque de nombreux pays à l'étranger ont déjà instauré cette obligation et en tirent un bénéfice manifeste ?

Pourquoi l'obligation ? Parce que, en France comme à l'étranger, on a constaté que la méthode ne portait tous ses fruits que si elle est pratiquée chez une proportion suffisante d'individus d'une collectivité donnée (60 à 80 %).

L'efficacité de cette généralisation ne peut avoir de meilleure garantie que les bénéfices qu'en a retiré l'armée, où la diphtérie a disparu chez les vaccinés.

Le Docteur Leclainche, secrétaire général de la Société de Médecine Publique, concluait au débat qui eut lieu à la séance du 19 janvier 1939, de la façon suivante :

« Ainsi, en s'appuyant sur un nombre considérable de faits et de résultats de tous ordres, dûment établis, les cliniciens et les hygiénistes les plus avertis et parfaitement qualifiés affirment, unanimement, dans les déclarations et communications faites à la séance du 19 janvier 1939 : l'innocuité et l'efficacité de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon et se déclarent en outre et non moins unanimement, très favorables à sa généralisation sous la forme de l'obligation. »

La loi sur la vaccination antidiphtérique obligatoire date du 28 juin 1938. Elle n'attend pour entrer en activité que le règlement d'administration publique qui, après avis de l'Académie de Médecine, en fixera les modalités.

CONCLUSIONS

I. — L'usage de sérum antidiphtérique et des mesures de prophylaxie classiques n'ont pu enrayer l'allure épidémique de la toxi-infection diphtérique.

II. — La vaccination, méthode active de prévention, s'impose.

III. — De nombreuses méthodes de vaccination ont été préconisées (mélanges de toxine-antitoxine, toxines atténuées), elles se sont montrées efficaces, mais dangereuses.

IV. — L'anatoxine, produit dont l'innocuité, prouvée expérimentalement, a été démontrée par son usage depuis plus de quinze ans, est le vaccin de choix. Ses propriétés la destinent à être utilisée universellement.

V. — L'anatoxine a modifié la morbidité par diphtérie, tant en France qu'en de nombreux pays étrangers.

VI. — La méthode de vaccination par l'anatoxine n'a pas acquis sa forme définitive ; elle est en voie de constant progrès.

VII. — Sous forme de vaccination associée, en particulier, elle est en chemin de supprimer la diphtérie dans l'armée.

VIII. — Cette vaccination étant inoffensive et le bénéfice qu'on en retire étant d'autant plus grand qu'elle est pratiquée sur une échelle plus étendue, on est en droit d'espérer que *l'obligation* entraînera la disparition pratique de la diphtérie.

Vu :

LE DOYEN :

TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

TANON.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

ROUSSY.

